Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kiel.

# Die pharmakologischen Wirkungen des Di-ß-phenäthylamins.

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Margarete Schröder.**

Kiel 1931.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kiel.

# Die pharmakologischen Wirkungen des Di-ß-phenäthylamins.

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Margarete Schröder.**

Buchdruckerei Karl J. Rößler, Kiel, Brunswikerstr. 59
1931

No. 48.
Rektoratsjahr 1930/31.
Referent: Prof. Dr. Külz.
Zum Druck genehmigt:
Prof. Dr. Schröder
Dekan.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153522_0107

Die pharmakologische Wirkung des Di-$\beta$-phenäthylamin wurde durch folgende Ueberlegung veranlaßt:

Führt man in ein aliphatisches Amin ein höheres homologes Alkyl ein, so ändern sich mit jeder neu hinzukommenden $CH_2$-Gruppe die pharmakologischen Eigenschaften in gesetzmäßiger Weise. Neue chemische Eigenschaften werden beobachtet, wenn ein aromatischer Körper eingeführt wird. Ebenso auch neue pharmakologische Eigenschaften. So hat das $\beta$-Phenäthylamin ganz andere Eigenschaften als irgend ein aliphatisches Amin. Körper mit hydrierten Ringsystemen zeigen aber, wie sie sich chemisch den aliphatischen wieder nähern, auch pharmakologisch mehr die Wirkung einer aliphatischen Substanz. So ähnelt pharmakologisch das Piperidin mehr den aliphatischen Aminen als z. B. das Pyridin. Dies legt den Gedanken nahe, einmal zu untersuchen, ob ganz allgemein hydrierte Ringe sich durch offene Ketten ersetzen lassen, ohne daß sich die pharmakologischen Eigenschaften ändern. Erfahrungen, die man auf der Suche nach Ersatzpräparaten für das Cocain gemacht hat, ermuntern zu solchen Versuchen.

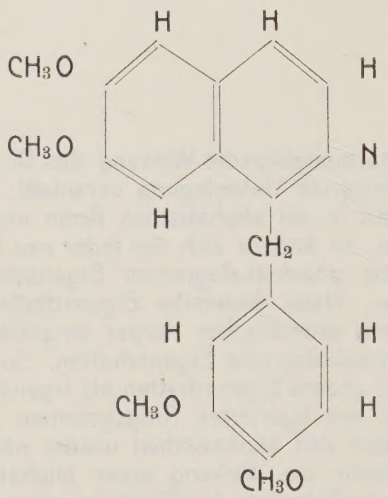
Für einen ersten Versuch mußte eine Substanz von möglichst einheitlicher pharmakologischer Wirkung gesucht werden. Das Morphin z. B. schied von vornherein aus, da in seiner pharmakologischen Wirkung erregende und lähmende Komponenten derartig gemischt sind, daß bei der geringsten Verschiebung im Verhältnis der Wirkungsstärken an den einzelnen Angriffspunkten mit völlig neuen, schwer analysierbaren Wirkungsbildern zu rechnen ist.

Die von der Seite der Pharmakologie zu erhebenden Forderungen würde gut das Papaverin erfüllen, das überall gleichmäßig im Sinne einer Lähmung der glatten Muskulatur wirkt.

Wie die Formel a zeigt, besitzt das Papaverin keinen hydrierten Ring. Merkwürdigerweise sind die pharmakologischen Wirkungen des Papaverins auf die glatte Muskulatur in seinem Tetrahydroprodukt, wenn auch abgeschwächt, erhalten. (1)

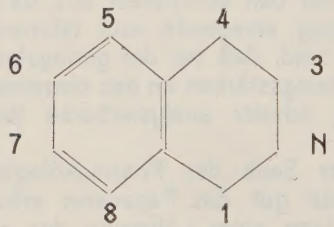
Man könnte also das Papaverin durch das Tetrahydroprodukt ersetzen und letzteres der beabsichtigten Untersuchung zu Grunde legen.

Formel a.

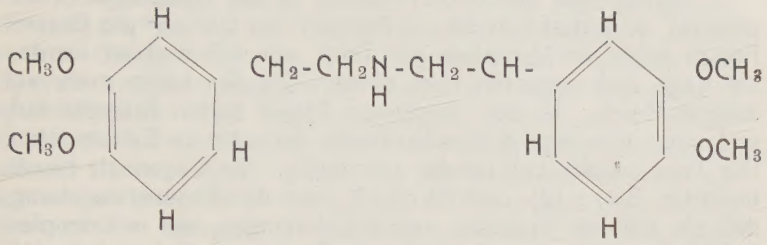



Es fragt sich nur, wo man den hydrierten Ring spalten soll. Es ist dies natürlich an allen 5 möglichen Stellen denkbar.

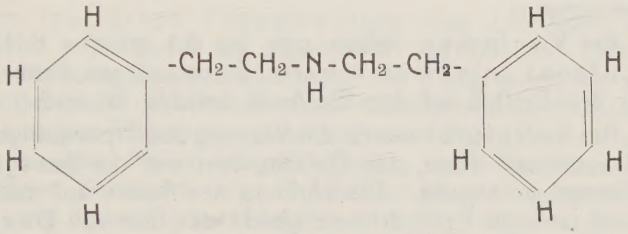
Formel b:




Wir untersuchten einen Körper, bei dem der Ring zwischen dem einen beiden Ringen gemeinsamen C-Atom und dem $C_1$ gesprengt war. (Formel b). Maßgebend war, daß dann ein symmetrischer Körper entsteht, bei dem das N-Atom von beiden Ringen durch je zwei C-Atome getrennt ist.



Dieser Körper, der als Di-β-Dimethoxyphenäthylamin zu bezeichnen wäre, hatte sich in Untersuchungen des pharmakologischen Instituts Kiel zwar als wirksam in erwartetem Sinne erwiesen, doch erreichte er bei weitem nicht die quantitative Wirkung des Papaverins. Es war zu erwarten, daß das Di-β-phenäthylamin:



welches die vier Metoxylgruppen nicht mehr besitzt, stärker wirken würde.

Die Untersuchung seiner pharmakologischen Wirkung im Vergleich mit der des Papaverins ist der Gegenstand der folgenden Arbeit.

In allen Versuchen wurde das Diphenäthylaminhydrochlorid verwendet. Seine Löslichkeit beträgt rund 1:150 bei Zimmertemperatur. Als Papaverinpäparat wurde das Papaverin. sulfuric. Knoll genommen. Das Molekulargewicht des Diphenäthylamins HCl (261) verhält sich zu dem des Papaver. sulfuric. (387) rund wie 2:3. Es würde also z. B. eine Lösung von Papaverin 1:66000 dem Amin 1:100000 entsprechen. Die Versuche wurden am ganzen Tier und an isolierten Kalt- und Warmblüterorganen vorgenommen.

Bei den Versuchen am ganzen Tier wurden Frösche, Mäuse und Kaninchen verwendet.

Spritzt man das Amin Fröschen in den Lymphsack (Temporaria), so ändert sich bis zu Mengen von 0,5 mgr pro Gramm Frosch nichts im Verhalten der Tiere, von 0,5 mgr an werden sie träge und reagieren nach einigen Stunden kaum mehr auf äußere Reize. In den folgenden Tagen traten Krämpfe auf, und zwar vorwiegend Streckkrämpfe der unteren Extremitäten. Die Tiere erholen sich wieder vollständig. Im Gegensatz hierzu berichten Baxt (2) und Pohl (3) von der Papaverinwirkung, daß sie sich bei Fröschen nur in Lähmungen, nie in Krämpfen äußert. Dem widersprechen aber die Angaben v. Schröders (4), der nur nach kleinen Dosen Narkose, nach größeren aber ebenfalls ein Krampfstadium beoachtet hat.

Die letale Dosis des Diphenäthylamins pro Gramm Maus beträgt bei subcutaner Injektion 0,1 mgr. Die tötliche Dosis von Papaverin beträgt 0,16 mgr. Die Giftigkeit ist also gleich, wenn man die Molekulargewichte berücksichtigt. Die Mäuse starben nach 10 bis 15 Minuten unter allgemeinen Krämpfen. Bei allen Dosen, die nicht tötlich wirkten, zeigten sich keinerlei Erscheinungen.

Am Kaninchen ließen sich bis 0,1 gr pro Kilo bei subcutaner Injektion keinerlei Erscheinungen beobachten. Ueber den Einfluß auf den Blutdruck berichte ich noch.

Am Kaltblüter wurde die Wirkung des Diphenäthylamins auf das isolierte Herz, das Gefäßsystem und die Bewegungen des Darmes untersucht. Die Wirkung des Amins auf das nach Straub isolierte Froschherz gleicht der, die von Baxt (2), Hale (5) und Pohl (3) für das Papaverin beschrieben worden ist. Es tritt eine Verlangsamung des Herzschlages auf, bei größeren Dosen eine Abnahme der Hubhöhe und schließlich Stillstand in der Diastole. Deutliche Abnahme der Herzkraft beginnt erst bei Konzentrationen von 1 : 20000. Bei schwächeren Konzentrationen nimmt zwar die Frequenz ab, aber die Hubhöhe entsprechend zu. Bemerkenswert ist, daß die Schlagfolge des Ventrikels zwar langsam wird, der Vorhof aber bis zuletzt regelmäßig und kräftig weiterschlägt. Es kommt dabei zu den typischen Bildern einer Ueberleitungsstörung. Doch kann dies auch in der Versuchsanordnung begründet sein, bei der der Ventrikel intensiver mit der Lösung in Berührung kommt als der Vorhof. Atropin ist ohne Einfluß auf die Aminwirkung. Der Herzstillstand, der mit Trimethylbuthylammoniumjodid erzeugt werden kann, läßt sich mit Diphenäthylamin nicht aufheben.

Die Wirkung des Diphenäthylamins auf das Gefäßsystems des Kaltblüters wurde am Straub-Lävenschen Tropffrosch beobachtet. Bei den stärkeren Verdünnungen 1 : 1 000 000 bis

1:20000 (gespritzt wurde je ein ccm) zeigte sich keine Veränderung der Tropfenzahl. Erst bei Konzentrationen von 1:16000 an trat Gefäßverengerung ein. Vergleichende Versuche mit Papaverin zeigten dagegen in keinem Fall eine Veränderung der Gefäßweite. Daß bei Lösungen von 1:250 und 1:25 Gefäßkontraktion eintritt, ist nicht zu verwerten, da das Papaverin. sulfuric. sauer reagiert. - Gibt man das Amin mit Adrenalin zusammen, so bleibt die zu erwartende Gefäßverengerung aus. Die Wirkung von Adrenalin 1:1000000 wird durch Amin in Verdünnungen bis zu 1:80000 aufgehoben. Steigert man die Adrenalinkonzentration oder vermindert die des Amin, so kommt die Adrenalinwirkung zunächst in abgeschwächter Form durch, bis sie schließlich in unveränderter Stärke auftritt. Dieselbe Aufhebung der Adrenalinwirkung läßt sich mit Papaverin zeigen. Und zwar hebt beispielsweise eine Papaverin-Lösung von 1:100000 die Wirkung von Adrenalin 1:500000 nicht völlig auf, sondern schwächt sie nur ab. Adrenalin 1:1000000 aber wird vollständig aufgehoben.

Am isolierten Froschrektum sind Lösungen des Amins von 1:1000000 bis ungefähr 1:150000 ohne Einfluß auf die spontanen Darmbewegungen. Bei Konzentrationen von 1:100000 an sieht man Abnahme der Hubhöhe und der Frequenz. Nur in wenigen Fällen trat gleichzeitig eine Tonussenkung auf. In allen anderen Fällen ließ sich Hebung des Fußpunktes mit gleichzeitiger Abnahme der Pendelbewegungen beobachten. Deutlich wird dieses Bild erst bei Konzentrationen von 1:50000 an. Es handelt sich also hier um eine Lähmung der Bewegungen bei gleichzeitiger Steigerung des Tonus. — Die Erregung, die sich mit Acetylcholin oder mit Trimethylbutylammoniumjodid erzielen läßt, kann — wenn gleichzeitig oder kurz danach Amin gegeben wird — vollständig durch die typische Wirkung des Diphenäthylamins verdeckt werden. Die Kurve zeigt dann denselben Verlauf wie bei der isolierten Aminwirkung. Beim Papaverin zeigt der Darm dagegen in allen Fällen Tonusabnahme, die schon bei 1:500000 deutlich wird. Bei einer Lösung von 1:100000 hören die Pendelbewegungen auf. Nach dem Auswaschen tritt sowohl beim Papaverin als beim Amin völlige Erholung ein.

Die Versuche am Kaltblüter zeigen also, daß das Di-$\beta$-phenäthylamin und das Papaverin auf das Froschherz eine hemmende Wirkung ausüben, die schließlich zum Stillstand in der Diastole führt. Beide heben am Gefäßsytem die Adrenalinwirkung auf, wobei sich Papaverin als etwas wirsamer erweist. Wir finden aber beim Papaverin nicht die gefäßverengernde

Wirkung der stärker konzentrierten Lösungen des Amins. Bei den Versuchen am Froschdarm gleichen sich die Resultate insofern, als das Amin ebenso wie das Papaverin die Pendelbewegungen abschwächt und schließlich zum Stillstand bringt. Im Gegensatz zum Papaverin aber, das fast immer Tonussenkung bewirkt, verursacht das Amin Tonussteigerung. Diese Erregung, die neben der papaverinähnlichen Lähmung vorhanden ist, dokumentiert sich auch in der Tatsache, daß schwache Konzentrationen, die die Bewegungen noch nicht lähmen, sogar zu leichter Frequenzsteigerung führen können.

An isolierten Warmblüterorganen wurden Darm (Katze) und Uterus (Kaninchen) verwendet. Die Blutdruckversuche wurden am Kaninchen vorgenommen.

Der Einfluß des Di-β-phenäthylamins auf den Blutdruck wurde in der üblichen Weise am Urethan-narkotisierten Kaninchen untersucht. Untersucht wurden Mengen von 0,0001 g bis 0,0011 g. Es konnte dabei keine Wirkung auf den Blutdruck festgestellt werden, wenn das Amin allein gegeben wurde. Es zeigte sich jedoch, daß die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins durch das Amin beeinflußt werden konnte. Die durch 0,002 mg Adrenalin hervorgerufene Blutdrucksteigerung läßt sich durch 1 mg des Amins vollständig aufheben, nach 0,1 mg des Amins wird die Adrenalinwirkung nicht mehr aufgehoben aber deutlich geschwächt.

Mit Papaverin (gegeben in Konzentrationen von 1:50000 bis 1:1000) ließ sich die Adrenalin-Blutdrucksteigerung in keinem Fall beeinflussen, im Gegensatz zu Rosenows Versuchen am Menschen (8).

Am Darm (Dünndarm der Katze in Ringerlösung) macht das Di-β-phenäthylaminhydrochlorid sehr starke charakteristische und in ihrer Wiederkehr typische Veränderungen der Tätigkeit. Bei Konzentrationen von 1:150000 an setzt es bei den spontanen Kontraktionen sowohl die Frequenz als auch die Hubhöhe herab. Mit einer Lösung von Amin 1:100000 erreicht man fast Stillstand des Darmes, der sich aber durch Auswaschen leicht wieder aufheben läßt.

In vielen Fällen — aber durchaus nicht überwiegend — tritt gleichzeitig Tonussenkung auf. Entsprechende Versuchemit Papaverin führen zu den gleichen Resultaten. Auch hier kommt es bei Lösungen von 1:75000 und 1:100000 zu völligem Stillstand oder starker Abschwächung der Darmbewegungen (5, 6). Gibt man stärkere Verdünnungen von Amin oder Papaverin (1:1000000 bis 1:500000), so sind die eben erwähnten Veränderungen noch nicht sichtbar. Im Gegensatz zum Papaverin, das in diesen

starken Verdünnungen die Darmperistaltik in keiner Weise beeinflußt, zeigt das Amin einige immer wieder auftetende Wirkungen. Gibt man es zu einem schlecht arbeitendem Darm, so werden die Kontraktionen langsamer und höher. Bei unregelmäßiger Aktion bewirkt das Amin in diesen schwachen Konzentrationen eine Regularisierung. Beides läßt sich vielleicht damit erklären, daß das Amin ebenso wie das Papaverin auf den Darm eine rein lähmende Wirkung ausübt. Durch schwache Konzentrationen wird zunächst nur die Frequenz verlangsamt. Als Folge davon nimmt die Hubhöhe dann zu. Das würde das Bild der scheinbaren Erregung bei schlecht arbeitendem Darm erklären. Außerdem fallen durch den lähmenden Einfluß die schwächeren Impulse zuerst fort. Dadurch würde erklärt sein, daß die Darmbewegungen regelmäßig werden, da nur die stärkeren Impulse noch Kontraktionen auslösen. Mehrere Male wurde beobachtet, daß nach dem ersten Auswaschen eine starke Erregung einsetzte. Die Stärke der Kontraktionen übertrifft dann bedeutend die vom Anfang des Versuches. Beim zweiten Auswaschen läßt die Erregung wieder nach. Diese Auswascherregung läßt sich beim Amin und beim Papaverin zeigen, ist aber keine regelmäßige Erscheinung.

Die Dauerkontraktion, die sich durch Bariumchlorid erzeugen läßt, wird durch das Amin vollständig aufgehoben. Gibt man das Amin auf der Höhe der Kontraktion hinzu, so erfolgt sofort ein Abfall.

Führt man das Amin zusammen mit dem Bariumchlorid oder unmittelbar nachher zu, so bleibt die Bariumwirkung aus.

Vollständig aufgehoben wird z. B. Bariumchlorid 1:10000 durch Amin 1:100000; eine stärkere Verdünnung des Amins führt nur noch zu einer Abschwächung der Wirkung der Bariumchlorid-Lösung dieser Konzentration.

Auf den ruhenden Uterus des Kaninchens übt das Diphenäthylamin keine Wirkung aus. (Uterusstreifenpräparat). Bestehen spontane Kontraktionen, so werden diese durch schwache Konzentrationen nicht beeinflußt, aber bei Konzentrationen von 1:10000 an kommen sie zum Stillstand. Die Kontraktionserregung durch Adrenalin wird durch das Amin aufgehoben.

Gibt man z. B. den Uterus in eine Aminlösung 1:10000 und dann Adrenalin 1:1000000 hinzu, so bleibt die Adrenalin-Kontraktion aus. Wäscht man aus und gibt anschließend Adrenalin allein, so tritt sie unverändert wieder auf. Gibt man das Amin während der Adrenalin-Erregung, so hören die Kontraktionen sofort auf. Mit dem Papaverin bekommt man bei derselben Versuchsanordnung die gleichen Resultate. So wird die Wirkung

von Adrenalin 1:1000000 durch Papaverin 1:75000 abgeschwächt, durch 1:50000 völlig aufgehoben. Auch hier am Uterus läßt sich wie beim Darm zeigen, daß die Erregung durch Barium bei Anwesenheit von Di-β-phenäthylamin ausbleibt.

Setzt man der Ringerlösung in der der Uterus hängt, das Amin bis zu einer Konzentration von 1:100000 zu, so wird die Wirkung von Barium (1:10000) abgeschwächt; steigert man aber die Aminkonzentration auf 1:50000, so wird sie vollständig aufgehoben. Nach dem Auswaschen tritt die Bariumkontraktion in unveränderter Stärke wieder auf.

Uebersehen wir noch einmal die vergleichenden Versuche am Warmblüter, so ergibt sich, daß am Darm das Diphenäthylamin und das Papaverin in ihrer Hauptwirkung gleich sind. Beide lähmen die Pendelbewegungen und zwar ist ihre Wirksamkeit ungefähr gleich stark, wenn man die verschiedenen Molekulargewichte der beiden Stoffe berücksichtigt. — Eine Blutdruckwirkung ließ sich weder bei dem Amin noch beim Papaverin nachweisen. Die Blutdrucksteigerung durch Adrenalin läßt sich durch Papaverin nicht beeinflussen, wird aber durch Di-β-phenäthylamin aufgehoben. Am Uterus läßt sich zeigen, daß die Erregung durch Adrenalin bei Anwesenheit des Amins oder des Papaverins ausbleibt. Ebenso kommt die Erregung durch Barium bei Anwesenheit des Amins nicht zustande.

Die Vermutung, daß die pharmakologische Wirkung des Di-β-phenäthylamins und des Papaverins ähnlich sei, ist durch diese Reihe von Versuchen bestätigt worden. Es bleibt noch zu entscheiden, ob das Amin eine Nierenschädigung macht, wie es vom Tetrahydropapaverin beschrieben worden ist. (Pohl) Bisherige Versuche am Kaninchen (bis zu 0,1 gr pro Kilo) haben nichts ergeben, was diese Annahme rechtfertigen könnte. Es ist also wahrscheinlich, daß diese Eigenschaft des Tetrahydropapaverins, die ja auch hauptsächlich den quartären Papaverinderivaten eigen ist, nicht auf das Di-β-phenäthylamin übergegangen ist.

## Zusammenfassung:

Die vergleichenden Versuche mit Di-β-phenäthylamin und Papaverin haben also ergeben:

Das Amin macht bis zu 0,1 gr pro Kilo am Kaninchen keine äußerlich sichtbaren Erscheinungen.

Am Froschherzen macht das Amin dieselben Lähmungserscheinungen wie das Papaverin.

Das Froschrektum wird durch das Amin wie das Papaverin ruhiggestellt. Das Amin verursacht gleichzeitig Tonussteigerung, während Papaverin den Tonus senkt.

Am Katzendarm zeigen die Versuche übereinstimmende Resultate für Amin und Papaverin.

Das Gefäßsystem des Frosches wird durch Papaverin nicht beeinflußt. Das Amin macht in hohen Konzentrationen Gefäßverengerung. Beide Substanzen heben die Adrenalinwirkung auf.

Der Blutdruck am Kaninchen wird weder durch Amin noch durch Papaverin beeinflußt. Die Adrenalin-Blutdrucksteigerung wird nicht durch Papaverin, wohl aber durch Amin verhindert.

Am Uterus des Kaninchens bleibt die Erregung durch Adrenalin oder Barium bei Anwesenheit von Amin oder Papaverin aus.

---

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Külz für die Ueberlassung des Themas und die freundliche Anleitung meinen Dank auszusprechen.

# Literaturverzeichnis:


| | |
|---|---|
| 1) P. Laidlaw, | Journal of physiology. Bd. 40, 1910. |
| 2) Baxt, | Archiv für Anatomie und Physiologie 1869. |
| 3) J. Pohl, | Archives internationales de Pharmakodynamie et de Therapie. |
| 4) v. Schröder, | Archiv der exp. Path. und Pharm. Bd. 17, 1883. |
| 5) Hale, | American Journal of Physiology 23, 1909. |
| 6) R. Meißner, | Biochemische Zeitschrift 54. |
| 7) P. Trendelenburg, | Archiv für exp. Path. und Pharmakol., Bd. 81. |
| 8) Rosenow, | (zitiert nach Rhonas Berichten, 1920 Bd. 1). |

# Lebenslauf

Am 28. Juni 1906 wurde ich, Margarete Schröder, als Tochter des Studienrates Georg Schröder zu Hagen in Westfalen geboren.

Bis zum Jahre 1922 besuchte ich das Lyzeum 2 zu Kiel, Ostern 1925 verließ ich die Studienanstalt der Oberrealschulrichtung in Kiel mit dem Zeugnis der Reife.

Vom Sommersemester 1925 ab widmete ich mich dem Studium der Medizin an der Universität Kiel wo ich am Ende des Sommersemesters 1927 die ärztliche Vorprüfung bestand. Das Wintersemester 1927/28 studierte ich in Kiel, das folgende Semester in Freiburg i. Br. Zum Wintersemester kehrte ich nach Kiel zurück, wo ich im Mai 1930 das medizinische Staatsexamen bestand.

Die erste Zeit meines praktischen Jahres war ich am Pharmakologischen Institut der Universität Kiel tätig, seit November bin ich in den Städtischen Krankenanstalten der Stadt Kiel als Medizinalpraktikantin beschäftigt.